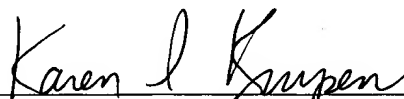


REMARKS

On page 14, line 18, the p53 amino acid region was mistakenly written as "302-290" instead of the correct region of "302-390" when the application was translated into English. Attached to this communication is the original filed PCT application page (page 10, line 24) where the correct region was written. As such, no new matter has been added in this amendment.

Respectfully submitted,



Karen I. Krupen, Reg. #34,647
Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.
Patent Department
Route #202-206 / P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
Telephone: 908-231-4658
Telefax: 908-231-2626

Docket No. ST95021-US

WO 96/30512

PCT/FR96/00477

RECEIVED

MAY 25 2000

TECH CENTER 1600/2900

10

- ou le complexe transactivateur ciblé comporte également un tel domaine. Il peut également s'agir de tout domaine synthétique ou naturel connu pour interagir avec ledit transactivateur ou complexe transactivateur. Il peut encore s'agir d'un anticorps ou d'un fragment ou dérivé d'un anticorps dirigé
- 5 contre le transactivateur ou complexe transactivateur.

- Parmi les domaines d'oligomérisation utilisables dans le cadre de l'invention on peut citer plus particulièrement les leucine-zipper, les domaines SH2 ou les domaines SH3 par exemple. Les leucine-zipper sont des hélices α amphipatiques qui contiennent 4 ou 5 leucines tous les 7 acides aminés.
- 10 Cette périodicité permet la localisation des leucines à peu près à la même position sur l'hélice α . La dimérisation est sous tendue par des interactions hydrophobes entre les chaînes latérales des leucines de deux domaines zipper contigus (Vogt et al., Trends In Bioch. Science 14 (1989) 172). Les domaines SH2 sont connus pour interagir avec des séquences peptidiques
- 15 spécifiques phosphorylées en tyrosine. Les domaines SH3 peuvent être utilisés pour former un oligomère avec tout transactivateur ou complexe transactivateur comportant le peptide riche en proline correspondant (Pawson et al., Current Biology 3 (1993) 434). On peut également utiliser des régions de protéines connues pour induire une oligomérisation, telles que
- 20 notamment la région C-terminale de la protéine p53. L'utilisation de cette région permet de recruter de manière sélective les protéines p53 présentes dans une cellule. On utilise préférentiellement dans le cadre de l'invention une région de p53 comprise entre les acides aminés 320-393 (SEQ ID n° 3), 302-360 ou 302-390.

- 25 Parmi les domaines synthétiques ou naturels connus pour interagir avec la molécule comportant l'élément transactivateur ciblé, on peut citer par exemple la région de la protéine MDM2 interagissant avec la protéine p53. Ce type de construction permet ainsi de recruter comme transactivateur la protéine p53 sauvage ou mutée.